

# Miller Fisher Sendromlu Bir Olguda Serebral Demiyelinizasyon ve Graves Hastalığı Birlikteliği

## Combination of Cerebral Demyelination and Graves Disease in a Case with Miller Fisher Syndrome

Sibel Güler, Levent Sinan Bir

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Turk Norol Derg 2010;16:163-167

### ÖZET

Kırk dört yaşında Miller Fisher sendromu tanısı alan, Graves hastalığı bulunan ve santral sinir sistemi demiyelinizasyonu saptanan bir erkek hasta sunuldu. Klinik ve laboratuvar bulguları Miller Fisher sendromu tanısını destekliyordu. Olgunun kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral derin beyaz cevherde çok sayıda ovoid, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens gözlenen lezyonlar saptandı. Lezyonlar manyetik rezonans görüntüleme spektroskopisi ile incelendiğinde demiyelinizasyon ile uyumlu olarak NAA/Cr oranı düşük olarak elde edildi. Periferik sinir sistemi ve santral sinir sisteminin kombine demiyelinizan süreçleri son derece nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Miller Fisher sendromu tanılı bu olguda periferik sinir sistemi ve santral sinir sisteminin immünolojik etkilenimi ve Graves hastalığı birlikteliği literatür eşliğinde tartışıldı. İntravenöz immünglobulin G tedavisinden olumlu yanıt alındı.

**Anahtar Kelimeler:** Miller Fisher sendromu, Graves hastalığı, santral sinir sistemi, demiyelinizan hastalıklar.

### ABSTRACT

## Combination of Cerebral Demyelination and Graves Disease in a Case with Miller Fisher Syndrome

Sibel Güler, Levent Sinan Bir

Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Pamukkale, Denizli, Turkey

A 44-year-old male patient with a diagnosis of Miller Fisher syndrome, Graves disease and central nervous system demyelination is presented. Clinical and laboratory findings supported the diagnosis of Miller Fisher syndrome. On T2-weighted sections of cranial magnetic resonance imaging, many ovoid-shaped, hyperintense lesions in bilateral deep white matter were detected. Magnetic resonance imaging spectroscopy demonstrated low N-acetylaspartate to creatine (NAA/Cr) ratio consistent with demyelination. Combined peripheral nervous system and central nervous system demyelinating processes are rare. In this Miller Fisher syndrome case, an

immunological mechanism affecting both the peripheral nervous system and central nervous system with association of Graves disease is discussed in light of the relevant literature. A positive response to intravenous immunoglobulin G treatment was obtained.

**Key Words:** Miller Fisher syndrome, Graves disease, central nervous system, demyelinating diseases.

## GİRİŞ

Miller Fisher sendromu (MFS) 1956 yılında Fisher'in tanımladığı kısmen veya tam oftalmopleji ile birlikte ataksi ve arefleksiden oluşan bir Guillain Barré sendromu (GBS) varyantıdır (1). MFS akut inflamatuvar polinöropatinin bir varyantı olarak bilinmesine karşın, literatürde MFS'li olgularda serebellar ataksi ve supranükleer okülomotor bakış paralizisi gözlenmesi dolayısıyla santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olabileceği de düşünülmektedir (2,3). Bu bildiri-görüntüleme yöntemleri ile SSS'de demiyelinizan lezyonlar saptanan bir olgu sunulmaktadır. Bu olguda ilginç olarak aynı zamanda bir başka immünolojik durum olan Graves hastalığı da mevcuttur.

## OLGU

Kırk dört yaşında erkek hasta çift görme ve arkasından gelişen denge-sizlik yakınmalarıyla değerlendirildi. Olgunun yaklaşık 15 gün önce gastroenterit ve sonrasında üst solunum yolu infeksiyonu geçirmiş olduğu öğrenildi. Diplopi ve denge-sizlik yakınmalarının son beş gündür olduğu, son üç gündür ise şiddetlendiği bilgisi edinildi. Fizik muayenesinde tansiyon yüksekliği ve taşikardisi dışında anormal bulgu saptanamayan olgunun nörolojik muayenesinde ise, pupiller ışığa yanıt-sız ve dilate idi. Bilateral direkt ve indirekt ışık refleksi alınamıyordu. Bilateral pitozu ve bilateral dışa bakışta, yukarı dışa ve içe bakışta kısıtlılık ayrıca sol gözde aşağı ve içe bakışta, sağ gözde ise içe bakışta kısıtlılık vardı (Resim 1,2). Duyu muayenesinde yüzeysel duyu muayenesi olağan iken derin duyu



**Resim 2.** Bilateral belirgin pitoz.

muayenesinde pozisyon duygusu alt ekstremitelerde bozulmuştu ve vibrasyon duygusu tüm ekstremitelerde azalmıştı. Romberg testi pozitifti. Tandem yürüyüşü belirgin bozuktuk ve hastanın yürüyüşü geniş tabanlı olup dönüşlerde ataksisi iyice belirginleşiyordu ve itilme yönü daha çok sağa lateralizeydi. Derin tendon refleksleri üst ekstremitelerde hipoaktifti, alt ekstremitelerde alınamıyordu. Diğer nörolojik muayene bulguları normaldi.

## Tanısal Tetkikler

Tam kan sayımı, biyokimyası ve sedimentasyon hızı normal sınırlardaydı. Serum hepatit belirleyicileri, "Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)" testi, Brusella aglutinasyon testi, insan immünyetmezlik virüsü, varisella-zoster, toksoplazma ve Lyme antikör sonuçları negatifti. ANA, anti-DNA, anjiyotensin dönüştürücü enzim, SS-A ve SS-A otoantikörlerini içeren vaskülit belirteçleri negatifti. İdrar ve serum immün elektroforezi normaldi.

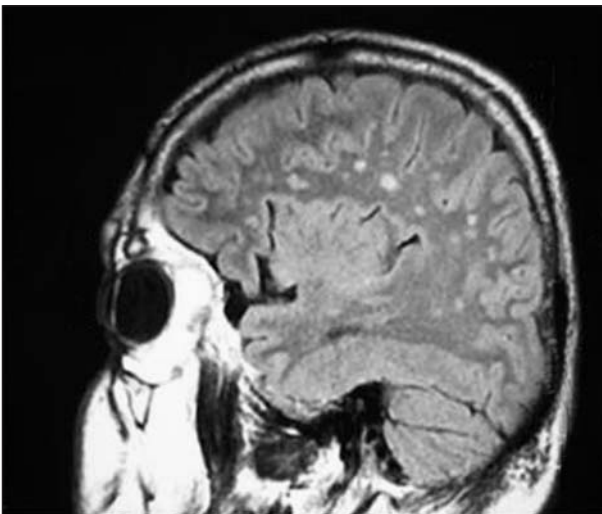
Hastanın ilk beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde [Lumbar ponksiyon (LP) semptomların başlangıcından sonra 72 saat içerisinde yapılmıştır] protein 19.1 mg/dL, klorür 121 mEq/L ve glukoz 69 µg/dL idi. Mikroskopik incelemesinde hücre ve lökosit yoktu. Yatışından iki hafta sonra tekrarlanan LP'sinde ise BOS protein 53.2 mg/dL, glukoz 72 µg/dL, klorür 116 mEq/L idi. BOS kültürlerinde üreme olmadı. BOS'ta toksoplazma Ab, sitomegalavirüs IgM ve IgG Ab, herpes simpleks virüs tip 1 ve tip 2 IgM ve IgG Ab'leri negatifti. Öyküsünde çarpıntı, sıcak intoleransı, terleme ve yorgunluk yakınmalarının olması nedeniyle, incele-



**Resim 1.** Oftalmoparezi bulguları.

nen TFT testleri (serbest T3: 12.20 pg/mL, serbest T4: 2.52 ng/dL, tiroid stimüle edici hormon 0.001 IU/mL), tiroid otoantikörleri yüksekliği (anti-TPO > 1000, antitiroglobulin: 6.23) tiroid USG ve tiroid sintigrafi (difüz hiperaktif-hiperplazik tiroid bezi) bulguları ile olgu Graves hastalığı tanısı aldı. MFS'ye spesifik olan anti-GQ1b antikörleri olguda negatifti. Elektronöromiyografisinde (EMG) bilateral sural sinir ileti hızı normalden yavaştı. Sağda tibial F yanıtı uzundu (> 56 msn), solda ise anlamlı tibial F yanıtı elde edilemedi. Vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) ve somatosensöriyel uyarılmış potansiyel (SEP) çalışmaları normal sınırlardaydı. Multipl kraniyal sinir paralizilerine yol açabilecek kraniyal patolojiler açısından değerlendirilebilmek amacıyla çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde periventriküler ve multipl lokalizasyonda, ovoid, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonlar izlendi (Resim 3). Difüzyon MRG'de de gözlenen benzer lezyonların difüzyon kısıtlaması oluşturmadığı saptandı. Lezyonların natürünü değerlendirebilmek amacıyla çekilen manyetik rezonans görüntüleme spektroskopide demiyelinizasyon ile uyumlu olarak NAA/Cr oranı düşük olarak gözlemlendi.

Klinik ve elektrofizyolojik bulgularla MFS tanısı alan olgunun beş gün süreyle 400 mg/gün intravenöz immünglobulin G (IVIgG) tedavisiyle ve düzenli fizik tedavi ile ataksisi ve diplopsi tamamen düzeldi. Yaklaşık bir ay sonraki muayenesinde bilateral dışa bakış kısıtlılığı ve hafif pitozu dışında oftalmoparezisi geriledi. Graves hastalığına yönelik olarak propiltiourasil 300 mg/gün olarak tedavisi düzenlenen hastanın tansiyon yüksekliği ve taşikardisi normale döndü. Altı ay sonra tekrarlanan kontrol kraniyal MRG'de bilateral derin beyaz cevherdeki multipl, ovoid ve T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak gözlenen lezyonların benzer na-



**Resim 3.** Bilateral derin beyaz cevherde, ovoid T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonlar (Hasta, görüntülerinin ve klinik bilgilerinin kullanılması konusunda bilgilendirildi. Hastadan "Bilgilendirilmiş olur" alınmıştır).

türde ve sayıda varlığını devam ettirdikleri saptandı. Nörolojik muayenesinde hafif pitoz dışında oftalmoparezisinin tamamen düzeldiği gözlemlendi.

### TARTIŞMA

MFS'de klinik ve deneysel çalışmalarda periferik sinir sistemi (PSS) ve SSS demiyelinizasyonunun birlikte olabildiği bildirilmiştir. Toshniwal ve arkadaşları MFS tanısı olan ve aynı zamanda bilateral demiyelinizan optik nöropatisi bulunan bir olguda SSS tutulumu olduğunu göstermişlerdir (4). Buradan anlaşılmalıdır ki optik nöritin MFS'nin bir parçası olarak gözlenmesi SSS tutulumunun bir göstergesi olabilir.

Sato ve arkadaşları MFS tanılı bir olgunun BOS incelemesinde monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve interlekin (IL)-8 kemokin seviyelerini akut evrede anlamlı derecede yüksek olarak saptamışlardır. MCP-1 ve IL-8 gibi kemokinlerin yüksek derecede ekspresyonuna yol açan makrofaj ve T hücrelerinin MFS'deki SSS inflamasyonunu uyurabileceğini bildirmektedir (5).

Bickerstaff beyin sapı ensefaliti (BBE) progresif oftalmopleji, ataksi, bilinç değişikliği ile seyreden postviral inflamatuvar bir hastalıktır. Masafumi ve arkadaşları beyin MRG anormalliklerini BBE'de %11 oranında bildirirken, MFS'de bu oranın %2 civarında olduğunu bildirmişlerdir (6). Otoantikörlerin yaygın olarak bulunması (anti-GQ1b), *Campylobacter jejuni* gibi infeksiyon öyküsü, geniş ölçekli çalışmalarda kanıtlanan MRG'de ve nörofizyolojik olarak (EEG gibi) anormal bulguların gösterilmesi BBE ve MFS'nin PSS ve SSS'yi değişen oranlarda etkileyen bir spektrumun halkalarını oluşturduğunu göstermektedir (6). Echaniz ve arkadaşları tarafından MFS'de T2 ağırlıklı kesitlerde beyin sapı, serebellumda, serebral beyaz cevherde sinyal artışı açısından dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (7). Supranükleer, nükleer ve internükleer oküler motor anormalliklerin MFS'de serebral tutulumun bir bileşeni olarak gelişebileceği belirtilmektedir (8).

MFS'de serebral tutulumu bir başka kanıt ise Miyashi ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Collier işareti bilindiği gibi unilateral veya bilateral olabilen göz kapağı retraksiyonudur. Bu işaret genellikle rostral orta beyin ve posterior kommissürü etkileyen infarkt, tümör, multipl skleroz, nörodejeneratif hastalıklar ve ensefalitler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Elli üç yaşındaki MFS tanısı alan ve Collier işareti saptanan IVIgG tedavisiyle kapak retraksiyonu ve tüm MFS semptomları düzelen bir olgu bildirmişlerdir. Bu durum MFS'de serebral etkilenime kanıt oluşturmasıyla önemlidir (9).

Vetsch ve arkadaşları Graves hastalığı tanısı ve MFS'nin kombine bulunduğu 42 yaşındaki bir kadın olguyu bildirmişlerdir. Kraniyal MRG'de göz kaslarında endokrin oftalmopatinin varlığıyla uyumlu olarak kalınlaşma sap-

tanmıştır (10). Bizim olgumuzda da Graves hastalığı ve MFS birlikteliği bulunmakta idi. Bu durum otoimmün ve demiyelinizan süreçlerin birlikte bulunabileceğini veya birbirlerinin ortaya çıkışını tetikleyebileceklerini göstermesi açısından önemli olabilir.

MFS'de fasiyal tutulum, %30-40 olguda görülebilmektedir. Bizim olgumuzda fasiyal tutulumun izlenmediği %60-70'lik hasta kitlesi içerisinde değerlendirilmiştir (11). Hastamızda klasik triadın (ataksi, arefleksi, oftalmopleji) yanı sıra elektrofizyolojik olarak duysal tip polinöropati tablosunun bulunması ve ayırıcı tanıda düşünülen diğer süreçlerin görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile dışlanması olgunun MFS tanısını almasını sağlamada yeterli olduğu kabul edilmiştir.

Duysal ataksi, sinir sistemi yürümeyi koordine etmek için gerekli duysal, özellikle proprioseptif bilgiden yoksun kaldığı zaman ortaya çıkar (12). Hastamızda duysal ataksinin en belirgin klinik bulgusu olarak değerlendirilen Romberg testi pozitif idi. Olgumuzda serebellar tutulumla birlikte mevcut kliniğin proprioseptif impulsları taşıyan duysal sinir, arka kökler ve arka kordon lezyonlarında görülen duysal ataksiye bağlı olarak gelişen denge-sizlik sonucu tandem yürüyüşü belirgin bozuk olarak değerlendirildi.

Elektrofizyolojik çalışmalarda MFS'de ekstremitelerde öncelikle sensöriyel nöropati (duysal aksonopati) bulgularının varlığı kranial sinirlerde ise motor hasarın ön planda olması GBS'den ayırt edici özellikler olarak bilinmektedir. MFS'de SNAP düşüktür veya alınamaz. Tibial F yanıtında uzama veya kayıp gözlenebilir (13). Bizim olgumuzda da elektrofizyolojik olarak bilateral sural sinir ileti hızı normalden yavaş olarak saptanması, sağda tibial F yanıtını uzun (> 56 ms), solda ise anlamlı tibial F yanıtı elde edilememesi, MFS'de beklendiği gibi duysal nöropati bulgularını göstermesi açısından önemlidir (Sural sinir ileti hızlarının bilateral yavaş saptanması, F yanıtının alınamaması veya uzun saptanması MFS'de sık beklenen bir EMG bulgusu olan sensöriyel nöropati lehine değerlendirilmiştir).

MFS'de postinfeksiyöz ajan olarak *C. jejuni* olguların %71.8'inden sorumlu ajandır. Ancak olguların %37'sinde MFS öncesinde infeksiyon öyküsü yoktur. Bizim olgumuzda da gastroenterit öyküsü bulunmakla birlikte *C. jejuni* identifiye edilemedi. GQ1b epitoplarının *C. jejuni* lipopolisakkaritlerinde önceden var olması moleküler benzerliği düşündürmüştür. MFS'ye spesifik ve patogenezle direkt ilişkili olan GQ1b gangliozidlerine karşı oluşan antikörlerin varlığı immün patogenezini desteklemektedir (14). Üç, dört ve altıncı kranial sinirlerin paranasal miyelinde bulunan ve oftalmopleji ile ilişkilendirilen bu antikörler olguların %85-90'ında akut fazda gözle-

nir, klinik düzelmeye kaybolur (15,16). Davit ve arkadaşları total oftalmopleji bulunan MFS'li bir olguda kranial MRG'de üçüncü kranial sinir lokalizasyonunda bilateral kontrast tutulumu olan sekiz yaşında erkek bir hastayı bildirmişlerdir. IVIgG tedavisiyle günler içerisinde oftalmoplejinin düzeldiği belirtilmiştir (17). Bu durum da bize MFS'de SSS'nin immünolojik etkileniminin bir kanıtını göstermesiyle dikkat çekicidir. Olgumuzda anti-GQ1b antikoru negatifti. Ancak olguların %10-15'inde anti-GQ1b Ab'lerinin negatif olabileceği bildirilmektedir. Bu antikörler tedaviyle ve klinik iyileşmeyle hızla kaybolduğundan olgumuzda antikörlerin negatif saptanmasının nedeni, iyi bir seyirle tedaviye yanıtın çok iyi olması dolayısıyla antikörlerin hızla temizlenerek negatif bulunmasıyla ilintili olabilir.

Çok sayıdaki olgu ve klinik çalışmalarda MFS tedavisinin immünterapi (IVIgG, plazmaferez veya kombinasyon tedavisi) ile olduğu bildirilmiştir (18). MFS'li olgularda yapılmış geniş ölçekli çalışmalarda plazmaferez veya IVIgG tedavilerinin etkinliği arasında belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir (19). MFS'de IVIgG tedavisi beş gün süreyle 400 mg/gün uygulanmaktadır. Etkisini B ve T hücreleri ile Fc reseptörlerinin blokajı ve patolojik sitokinlerin nötralizasyonu sayesinde gösterdiği düşünülmektedir (20). Dolayısıyla hastalığın ilk haftasında IVIgG tedavisine başlanması çok önemlidir. Hastamızda da IVIgG tedavisi ilk hafta içinde başlamış ve 0.4 g/kg dozunda beş gün süreyle uygulanmıştır.

MFS'de, GBS'de olduğu gibi otonom tutulum ve solunum yetmezliği kötü prognoz göstergeleridir (21). Ayrıca bulguların infeksiyondan kısa bir süre sonra ortaya çıkması, kranial sinir tutulumu ve BOS protein değerinin 800 mg/dL'den yüksek olması diğer kötü prognoz göstergeleridir. Olgumuzda ise otonom tutulum ve solunum yetmezliği bulunmamakla birlikte kötü prognoz göstergesi olarak, bulgular infeksiyondan kısa bir süre sonra ortaya çıkmıştı ve kranial sinir tutulumu bulunmaktaydı. Ancak IVIgG tedavisi ile kısa süre içerisinde düzeldi.

MFS genellikle kendi kendini sınırlayan ve iyileşen bir durum olarak kabul edilir, eldeki sınırlı epidemiyolojik deliller bu görüşü desteklemektedir. Ataksi ve oftalmoplejinin ortaya çıkışından düzelmesine kadar geçen süre sırasıyla 32 (8-271) ve 88 (29-165) gün olarak bildirilmektedir (16). Bizim olgumuzda ataksinin bir hafta içerisinde oftalmoparezinin de 70 gün içerisinde tamamen düzelmesi tedavinin etkisi ile ilgili olabilir.

MFS, GBS'nin bir formu olarak %7-8 oranında görülmekle birlikte, bu olgu hem SSS hem de PSS'nin etkilenimini gösteren demiyelinizasyonun varlığı ve Graves hastalığı gibi bir başka immün hastalığı birarada rapor etmemiz dolayısıyla ilgi çekicidir.

**KAYNAKLAR**

1. Tezer F, Gurer G, Karatas H, Nurlu G, Saribas O. Involvement of the central nervous system in Miller Fisher syndrome: a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:377-9.
2. Kean JR, Finstead BA. Upward gaze paralyzes as the initial sign of Fisher's syndrome. *Arch Neurol* 1982;39:781-2.
3. Ropper AH. The central nervous system in Guillain Barré syndrome. *Arch Neurol* 1983;40:397-8.
4. Toshniwal P. Demyelinating optic neuropathy with Miller-Fisher syndrome. The case for overlap syndromes with central and peripheral demyelination. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118:3600-2.
5. Sato S, Suzuki K, Nagao R, Kashiwagi Y, Kawashima H, Tsuyuki K, et al. Detection of MCP-1 and IL-8 in the serum and cerebrospinal fluid of a child with Miller Fisher syndrome. *Pract Neurol* 2009;9:289-91.
6. Masafumi I, Satoshi K, Masaaki O, Sonoko M, Michiaki K, Koichi H, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum. Clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008;255:674-82.
7. Echaniz-Laguna A, Battaglia F, Heymann R, Tranchant C, Warner JM. The Miller Fisher syndrome: neurophysiological and MRI evidence of both peripheral and central origin in one case. *J Neurol* 2000;247:980-2.
8. Najim Al-Din AS, Anderson M, Eeg-Olofsson O, Trontelj JV. Neuro-ophthalmic manifestations of the syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia: observations on 20 patients. *Acta Neurol Scand* 1994;89:87-94.
9. Miyashi M, Hemmi S, Hagiwara H, Murakami T, Sunada Y. Collier's sign in Miller Fisher syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 2006;46:712-4.
10. Vetsch G, Pato U, Fischli S, Lepper S, Lönnfors-Weitzel T, Offinger A, et al. Combined presentation of Graves' disease and Miller-Fisher syndrome. *Lancet* 2008;371:1889.
11. Delanoe C, Sebire G, Landrieu P, Huault G, Metral S. Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy in children: clinical and electrodiagnostic studies. *Ann Neurol* 1998;44:350-6.
12. Campbell WW. The Neurologic Examination. In: Çelebisoy N (ed). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2008.
13. Sauron B, Bouche P, Cathala HP, Chain F, Castaigne P. Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic evidence of peripheral origin in 10 cases. *Neurology* 1984;34:953-6.
14. Lee SH, Lim GH, Kim JS, Oh SY. Acute ophthalmoplegia (without ataxia) associated with anti-GQ1b antibody. *Neurology* 2008;71:426-9.
15. Parman Y, Öge AE. İmmün kökenli nöropatiler. *Klinik Gelişim*. 2008;31-5.
16. Bae JS, Kim JK, Kim SH, Kim OK. Bilateral internal ophthalmoplegia as an initial sole manifestation of Miller Fisher syndrome. *J Clin Neurosci* 2009;16:963-4.
17. Hsieh DT, Singh RN, Zecavati N. Teaching video neuroimage: near complete ophthalmoplegia in GQ1b antibody-positive Miller Fisher: video and MRI correlation. *Neurology* 2008;71:2-3.
18. Overell JR, Willison HJ. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2005;18:562-6.
19. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Plasmapheresis and Miller Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:680.
20. Phillips MS, Stewart S, Anderson JR. Neuropathological findings in Miller-Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:492-5.
21. Özyurt Y, Süslü H, Erkal H, Arslan G, Ersoy G. Miller-Fisher sendromu. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3:200-3.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Uzm. Dr. Sibel Güler

Zümrüt Mahallesi Vatan Caddesi No: 215 Kat: 4 Daire: 14  
Bağbaşı, Denizli/Türkiye**E-posta:** drsibelguler@yahoo.com

geliş tarihi/received 05/01/2010

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 18/04/2010